

EL 525020486US

МКИ 7: А 61 К 38/17

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И
КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ
ДЕЙСТВИЕМ, ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ СПОСОБА.

Изобретение относится к области медицины, в частности к онкологии, и может быть использовано для химиотерапевтического лечения онкологических больных, страдающих разными видами злокачественных новообразований.

Известны способы лечения рака с помощью химиопрепаратов. По механизму действия химиопрепараты подразделяют на алкилирующие, антиметаболиты, алкалоиды, антибиотики, гормоны, иммуномодуляторы и некоторые другие. В процессе лечения разными химиопрепаратами выявлены их достоинства и недостатки.

Благодаря сравнительно малым рабочим концентрациям широко используются химиопрепараты, действующие на ДНК. Алкилирование жизненно-необходимой молекулы ДНК приводит к невозможности правильного деления клеток и их последующей элиминации. Однако, алкилированию подвержена одновременно ДНК нормальных, не-раковых клеток. Для снижения токсичности по отношению к нормальным клеткам при использовании таких препаратов дополнительно применяются способы их адресной доставки в раковые клетки с помощью специфических лигандов, например альфа-фетопrotein (АФП). АФП - это транспортный белок, способный доставить связанное с ним вещество в клетки, имеющие соответствующие рецепторы. Таких рецепторов особенно много на активно пролиферирующих раковых клетках.

Известный способ предусматривает использование больших количеств АП, отличается большой длительностью и ограниченным объемом использования, так как условиями отбора больных для лечения данным способом являются отсутствие желтухи и асцита, неоперабельность, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Известен способ лечения злокачественных новообразований путем внутривенного введения комплексного препарата, содержащего АФП и конъюгат эстрон-доксорубин (Патент РФ N 2026688, кл. А 61 К 38/00, опубл. 20.01.95, Бюл. N 2). Для приготовления комплексного препарата используют не чистый АФП, а абсорбтивный материал, который после грубой очистки концентрируют до содержания АФП 100 мкг/мл и стерилизуют. Затем подвергают конъюгации противоопухолевый антибиотик-доксорубин с лигандом-эстроном в эквимольном соотношении. Непосредственно за 1-2 часа до внутривенного введения концентрат АФП в количестве 100 мл и 20 мг конъюгата смешивают и получают одну дозу препарата для одной инъекции (равовая доза АФП составляет 10 мг). Общий курс лечения составляет 6 инъекций (3 раза через день с интервалом в одну неделю).

Недостатком известного способа является использование высоких доз АТФ, а недостатком известного комплексного препарата является трудоемкая процедура получения тройного комплекса АТФ-эстрон-доксорубин и невозможность хранения данного препарата более 2-х часов.

Наиболее ближайшим к заявляемому способу- прототипом, яв-

Недостатками известного способа являются:

- Наиболее ближайшим к заявляемому комплексному препарату-прототипом, является набор для лечения первичного рака печени, включающий доксорубицин-эстрон в количестве 20-60 мг в пузырьках вместимостью 15 мл, липиодол ультрафлуид в двух ампулах по 10 мл, АФП в количестве 2-10 мг в пузырьках вместимостью 10 мл, физраствор объемом 15 мл в ампуле и 96%-этиловый спирт объемом 5 мл в ампуле (Патент РФ N 2065307, кл. А 61 К 38/17, опубл. 20.08.96, бюл. N 23).

- трудоемкость и длительность получения стерильного комплекса доксорубицин-эстрон и трудоемкость приготовления рабочего раствора данного препарата: его растворяют в 0,5-1,5 мл 96 % этилового спирта при нагревании до 70-76°C, полученный раст-

вор переводят в 10-15 мл предварительно подогретого липидод ультрафлюида, полученную суспензию охлаждают до 32-37°C и вводят в печеночную артерию под контролем рентгенотелевидения:

- высокие концентрации используемых в наборе препаратов;
- многокомпонентность набора.

Технической задачей группы изобретений является упрощение известного способа, уменьшение доз вводимых лекарственных средств и снижение стоимости лечения.

Поставленная задача достигается предлагаемым способом лечения злокачественных новообразований и комплексным препаратом, обладающим противоопухолевым действием, для осуществления данного способа.

Реализация способа лечения.

В зависимости от характера и тяжести заболевания больному на фоне инфузионно-детоксикационной терапии парентерально вводят комплексный препарат, содержащий АТП в количестве 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг и фармацевтически пригодный наполнитель один раз в сутки с интервалом в три дня, курсом 10 инфузионно-капельных вливаний.

Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, содержит следующие компоненты, в мг:

АТП	- 0,07 - 0,15
полиеновый антибиотик	- 4,2 - 7,0
наполнитель	- 3,5 - 5,0

В качестве полиенового антибиотика используют преимущественно амфотерицин В или нистатин.

В качестве наполнителя преимущественно используют сахара, например, глюкозу или синтетические полимеры, выбранные из группы полисахаридов, например, полиглюкин, реополиглюкин,

09885645-05001

декстран.

Комплексный препарат получают следующим образом: АТН с чистотой не менее 98% растворяют в дистиллированной воде или физрастворе в количестве 0,07-0,15 мг/мл, добавляют полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг/мл, вводят наполнитель в количестве 3,5-5,0 мг/мл, тщательно перемешивают и выдерживают смесь в течение 10-12 часов при 18-25°C. Далее раствор стерилизуют фильтрацией, фасуют в ампулы или флаконы, вместимостью 1,2 или 3 мл и лиофильно высушивают. Массовое соотношение АТН к полиеновому антибиотику и наполнителю составляет 1: (60-100): (50-70).

Комплексный препарат (условное наименование Редуцин) представляет собой порошок желтого цвета, растворимый в воде, физрастворе, растворе глюкозы, и других растворителях (носителях), пригодных для внутривенного введения. Одна ампула с комплексным препаратом содержит: 0,07-0,15 мг АТН, 4,2-7,0 мг полиенового антибиотика и 3,5-5,0 мг соответствующего наполнителя. Для приготовления рабочего раствора содержимое ампулы растворяют в 2-3 мл стерильной воды и вводят в 200 мл флакон с носителем, пригодным для внутривенного введения.

Заявляемый способ заключается в введении больному нового комплексного химиопрепарата, обладающего противоопухолевой активностью, состоящего из векторной, специфической к раковым клеткам, части (АТН) и неспецифической части, содержащей цитотоксическое средство. В качестве последнего используют принципиально новое каналообразующее и поверхностно-активное вещество (ПАВ), а именно полиеновый антибиотик, например амфотерицин В или нистатин, которые ранее как противоопухолевое средство не использовались. Мишенью для действия нового препа-

рата являются мембраны внутриклеточных субструктур. К таким субструктурам относятся митохондрии, лизосомы, эндоплазматические ретикулумы (ЭПР), ядра и др. При нарушении работы мембран субструктур невозможна нормальная работа клетки, обеспечиваемая в норме компартментализацией разных функций. В результате этого происходит самопереваривание опухолевых клеток по типу индуцированного апоптоза.

Известно использование АФП в качестве вектора для адресной доставки в раковую клетку цитотоксических препаратов (см. например Патент РФ N 2071351, кл. А61 К 38/17, опубл. 10.01.97). Во всех известных случаях АФП связан с цитотоксической частью препарата ковалентной химической связью, а в выявляемом комплексном препарате АФП с ПАВ образуют нековалентный комплекс, одновременно обеспечивающий стабильность макромолекулы в процессе транспорта и функциональную независимость в процессе цитотоксического действия подиенового антибиотика. Действие выявляемого комплексного препарата основано на инициации физиологической редукции раковых клеток по механизму, сходному с процессом апоптоза. Естественное саморазрушение клеток опухоли под действием препарата, как правило, не приводит к интоксикации организма, эффект лечения проявляется быстро.

Существенными отличительными признаками выявляемого способа по сравнению с прототипом, являются:

- больному парентерально и одновременно вводят комплексный препарат, содержащий АФП в количестве 0,07-0,15 мг, подиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг и фармацевтически пригодный наполнитель курсом 10 введений (капельных инфузий) один раз в три дня, что позволяет упростить известный способ, снизить дозы вводимых препаратов и уменьшить стоимость лечения.

- препарат дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, а именно полиеновый антибиотик, преимущественно амфотерицин В или нистатин, в количестве 4,2-7,0 мг, что обеспечивает комплексу новый тип связи с векторной частью - нековалентную, и новый механизм взаимодействия с раковой клеткой - на мембраны субструктур раковой клетки (мембраны лизосом, ЭПР, митохондрий, ядер), что, в свою очередь, повышает эффективность лечения и снижает побочные осложнения;

В связи с тем, что в известных источниках информации аналогичного способа лечения злокачественных новообразований и комплексного препарата, обладающего противоопухолевым действием, не обнаружено, то можно сделать вывод о соответствии заявляемой группы изобретений критериям "новизна" и "изобретательский уровень".

Изобретения иллюстрируются следующими примерами конкрет-

ного выполнения.

Пример 1.

Для приготовления комплексного препарата Редуцин в 1 литре дистиллированной воды растворяют при перемешивании 700 мг АФП, 42 г амфотерицина В и 50 г реополиглюкина, затем объем доводят до 10 литров. Полученную смесь инкубируют в течении 10-12 часов при комнатной температуре, а затем подвергают стерилизующей фильтрации через мембранный фильтр, фасуют в 10000 ампул или флаконов по 1 мл (разовая доза) и лиофильно высушивают в асептических условиях. Одна ампула (флакон) содержит 0,07 мг АФП, 4,2 мг амфотерицина В и 5,0 мг реополиглюкина.

Пример 2. Комплексный препарат Редуцин получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 1 г АФП, 50 г амфотерицина В и 40 г полиглюкина. В результате получают препарат, содержащий в одной дозе: 0,1 мг АФП, 5,0 мг амфотерицина В и 4,0 мг полиглюкина.

Пример 3. Комплексный препарат получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 1,5 г АФП, 70 г амфотерицина В и 30 г декстрана (м.вес 100 кДа, Serva). В результате получают препарат, содержащий в разовой дозе: 0,15 мг АФП, 7,0 мг амфотерицина В и 3,0 мг декстрана.

Пример 4. Комплексный препарат получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 750 мг АФП, 60 г нистатина и 50 г глюкозы. В результате получают препарат, содержащий в разовой дозе: 0,075 мг АФП, 6,0 мг нистатина и 5,0 мг глюкозы.

Пример 5.

Вольная Л., 54 года, история болезни N 587, поступила в клинику 02.04.99 г. с диагнозом: центральный рак правого лег-

TOP290: 5195860

Данные обследования. Рентгенограмма органов грудной клетки: в легких с двух сторон множественные полиморфные тени метастазов размером от 0,5 до 2,5 см средней интенсивности с неровными контурами. Тень средостения смещена вправо и расширена. Правое легочное поле уменьшено в объеме, ниже 4 ребра интенсивное затемнение за счет жидкости в плевральной полости.

Далее провели лечение больной заявляемым способом: инфузионно вводили комплексный препарат Редуцин, содержащий 0,07 мг АТФ, 4,5 мг амфотерицина В, 5,0 мг глюкозы, один раз в три дня, курсом 10 инъекций. Состояние больной улучшилось и стало соответствовать удовлетворительному через неделю после завершения курса лечения. По данным рентгенологического обследования органов грудной клетки зарегистрированы благоприятные изменения в виде уменьшения числа метастазов в легких и ослабления интенсивности теней диссеминации. Жидкость в плевральной полости не определялась. Уменьшилась одышка при подъеме вверх и полностью исчез кашель. При лечении Редуцином наблюдались повышение температуры и озноб, которые купировались стандартными препаратами.

Больной М., 62 года, история болезни № 800, поступил в

Лечебная программа включала курс полихимиотерапии по схеме SAMF. Больному вводили циклофосфан 1 гр. в 1 и 8 дни, адриамицин в 1 и 8 дни, метотрексат 50 мг в 1 и 8 дни, 5-фторурацил на 2 и 9 дни. Лечение сопровождалось эндотоксикозом и резким ухудшением состояния больного. Положительных эффектов не отмечено.

Через 6 суток после начала лечения заявляемым способом отмечено уменьшение размеров подкожных метастазов. К концу лечебного курса достигнуто быстрое улучшение по основному заболеванию, что проявилось в двукратном уменьшении размеров всех поверхностно расположенных метастатических узлов, исчезновении болей в нижней челюсти, уменьшении темпа экссудации в правой плевральной полости. Трижды выполненная правосторонняя плевральная пункция подтвердила уменьшение объема экссудата: до лечения объем экссудата составил 600 мл, через неделю после лечения — 350 мл, через 3 недели — 20 мл. Улучшение функции центральной нервной системы проявилось в восстановлении подноцен-

ного глотания, в восстановлении хватательной функции левой кисти, что клинически соответствует редукции метастаза в правой гемисфере головного мозга.

Использование заявляемого способа лечения злокачественных новообразований и комплексного препарата, обладающего противоопухолевым действием, позволяет по сравнению с известными способом лечения и набором для его осуществления:

- упростить способ лечения за счет одномоментного парентерального введения комплексного препарата, содержащего АФП и цитотоксическое ПАВ в оптимальном соотношении;

- снизить дозы используемых компонентов: АФП в 13-140 раз, цитотоксического компонента в 3-14 раз;

- повысить эффективность лечения за счет высокой специфичности препарата по отношению к растущим раковым клеткам и оптимального состава комплексного препарата, имеющего длительный срок хранения (два года);

- снизить стоимость лечения за счет малокомпонентности заявляемого комплексного препарата и низких доз используемых химиопрепаратов.

Таким образом, в заявляемом способе лечения злокачественных новообразований реализуется два биологических механизма. Первый из них заключается в адресной доставке цитотоксического средства с помощью АФП к опухолевым клеткам. Второй заключается в направленной деструкции опухолевых клеток из-за разрушения внутриклеточных структур, в частности, ЭПР и лизосом. При этом может происходить самопереваривание опухолевых клеток за счет содержащихся в лизосомах ферментов гидролиза по типу адресно индуцированного апоптоза. Направленная редукция гораздо меньше затрагивает клетки кроветворной, иммунной и других пос-

тоянно растущих систем, часто страдающих от применения стандартной противоопухолевой химиотерапии. Заявляемый комплексный препарат Редуцин отличается повышенной эффективностью противоопухолевого действия, малокомпонентностью, простотой получения, длительностью хранения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения влокачественных новообразований, включающий введение альфа-фетопротейна, отличающийся тем, что альфа-фетопротейн вводят в составе комплексного препарата, дополнительно содержащего полиеновый антибиотик и наполнитель при соотношении 1: (60-100):(50-70), при этом препарат вводят парентерально, курсом 10 введений один раз в три дня.

2. Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, включающий альфа-фетопrotein, цитотоксическое средство и наполнитель, отличающийся тем, что в качестве цитотоксического средства он содержит полиеновый антибиотик, а в качестве наполнителя полисахарид или сахар при следующем количественном соотношении компонентов, в мг:

альфа-фетопроtein	- 0,07 - 0,15
полиеновый антибиотик	- 4,2 - 7,0
наполнитель	- 3,5 - 5,0

3. Комплексный препарат по п.2, отличающийся тем, что в качестве подлинного антибиотика он содержит амфотериин В или нистатин.

4. Комплексный препарат по п.2, отличающийся тем, что в качестве наполнителя он содержит полисахарид, выбранный из группы реополиглюкин, полиглюкин, декстран или сахар, преимущественно глюкозу.

Заявитель

В. Н. Пак

